

Ictère

Définition

- Coloration jaune des tissus (peau, sclérotiques, frein de la langue) par dépôts de bilirubine suite à une hyperbilirubinémie
- Visible dès que bilirubinémie $> 1,8$ mg/dl

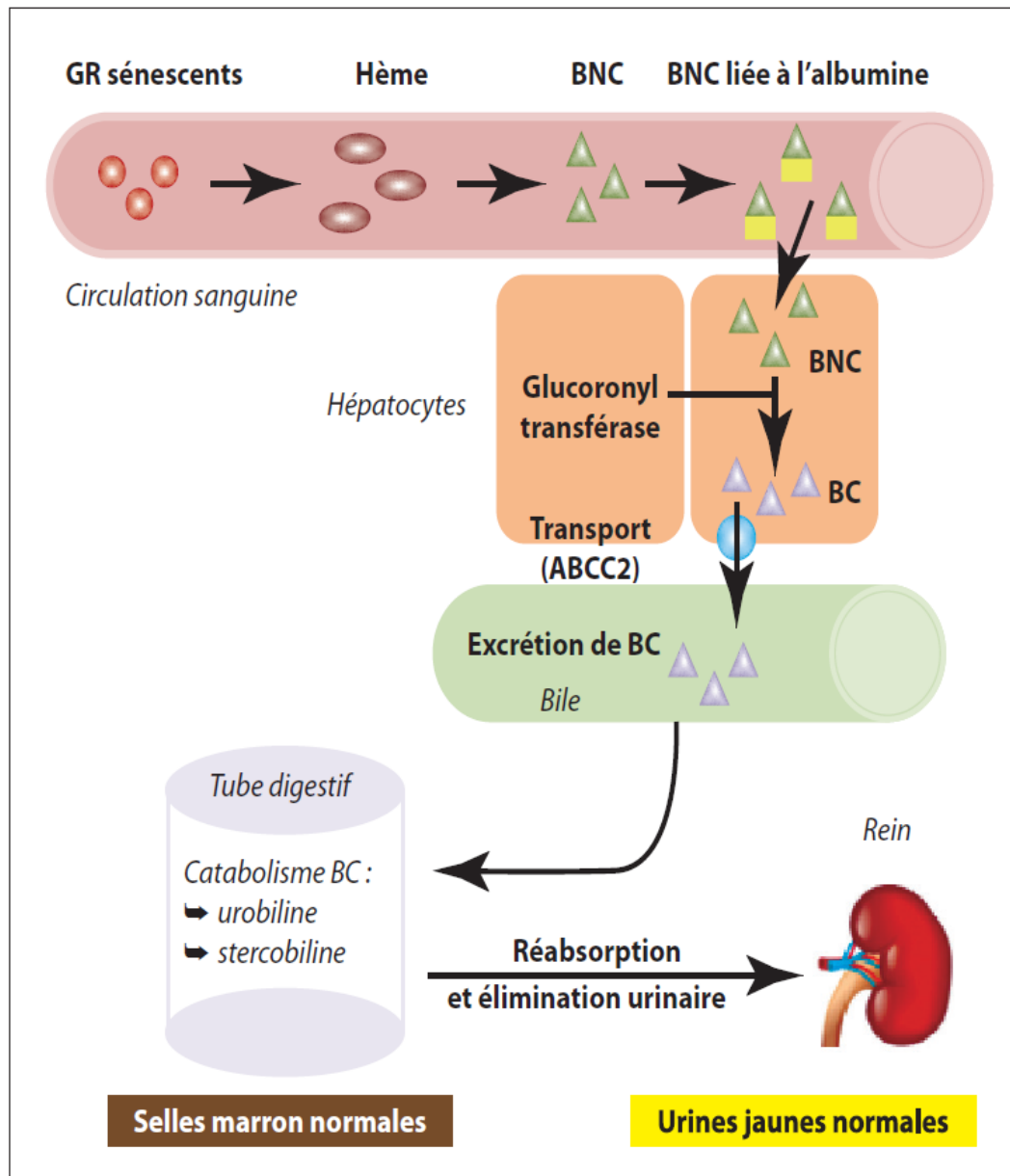


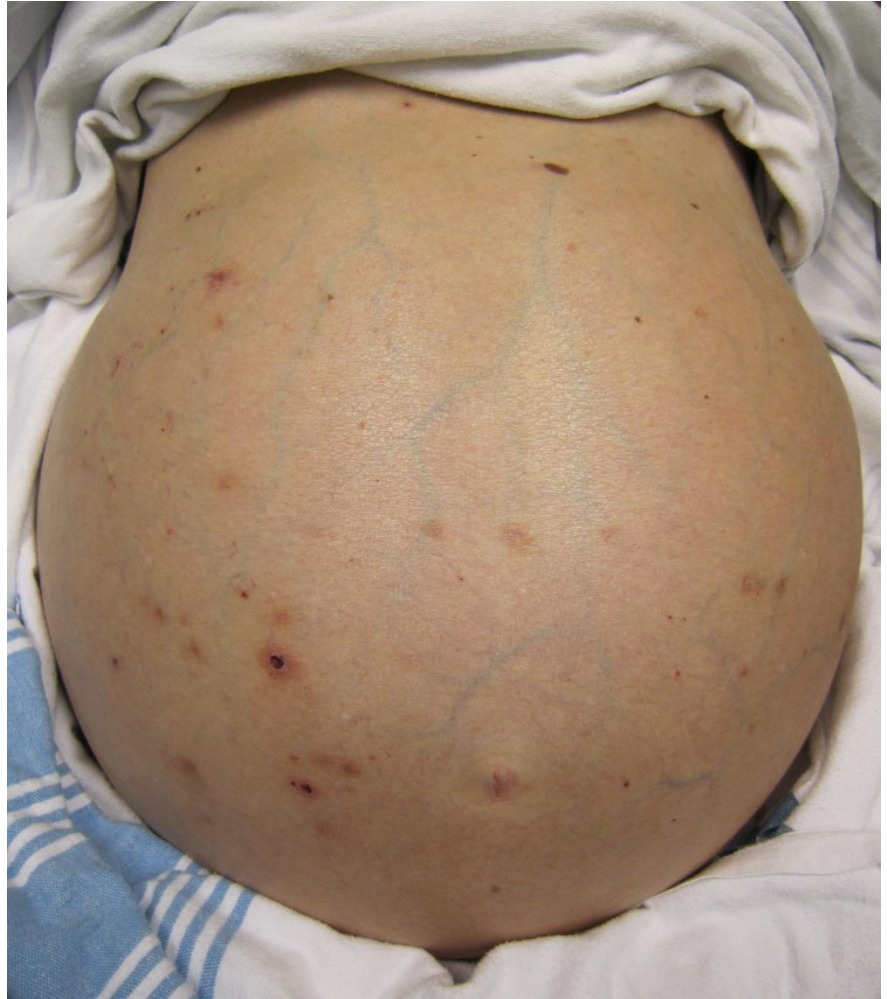
FIGURE 1 Métabolisme physiologique de la bilirubine.

BNC : bilirubine non conjuguée; BC : bilirubine conjuguée.

Tableau clinique

- Ictère
- Symptômes associés
 - Fièvre
 - Douleurs
 - Prurit
 - Amaigrissement
 - Antécédents familiaux
 - Prise de médicaments
 - Toxiques
 - Urines colorées: brunes (hémoglobinurie), foncées
 - Selles décolorées
- Signes associés
 - Hépatomégalie
 - Signe de Courvoisier (grosse vésicule)
 - Splénomégalie
 - Ascite
 - Œdèmes
 - Lésions de grattage
 - Signes d'hypertension portale
 - Signes d'insuffisance hépatocellulaire

Triade de Charcot: d+, fièvre, ictère





www.fascicules.fr









Approche biologique

- ictère obstructif ou sur cholostase :
 - hyperbilirubinémie conjuguée
 - augmentation des phosphatases alcalines
- ictère par cytolysé hépatique :
 - augmentation de la bilirubine conjuguée
 - augmentation des transaminases essentiellement
- ictère hémolytique :
 - augmentation de la bilirubine libre
 - diminution de l'haptoglobine
 - augmentation des LDH
 - anémie
 - hyperréticulocytose
 - urobilinogène

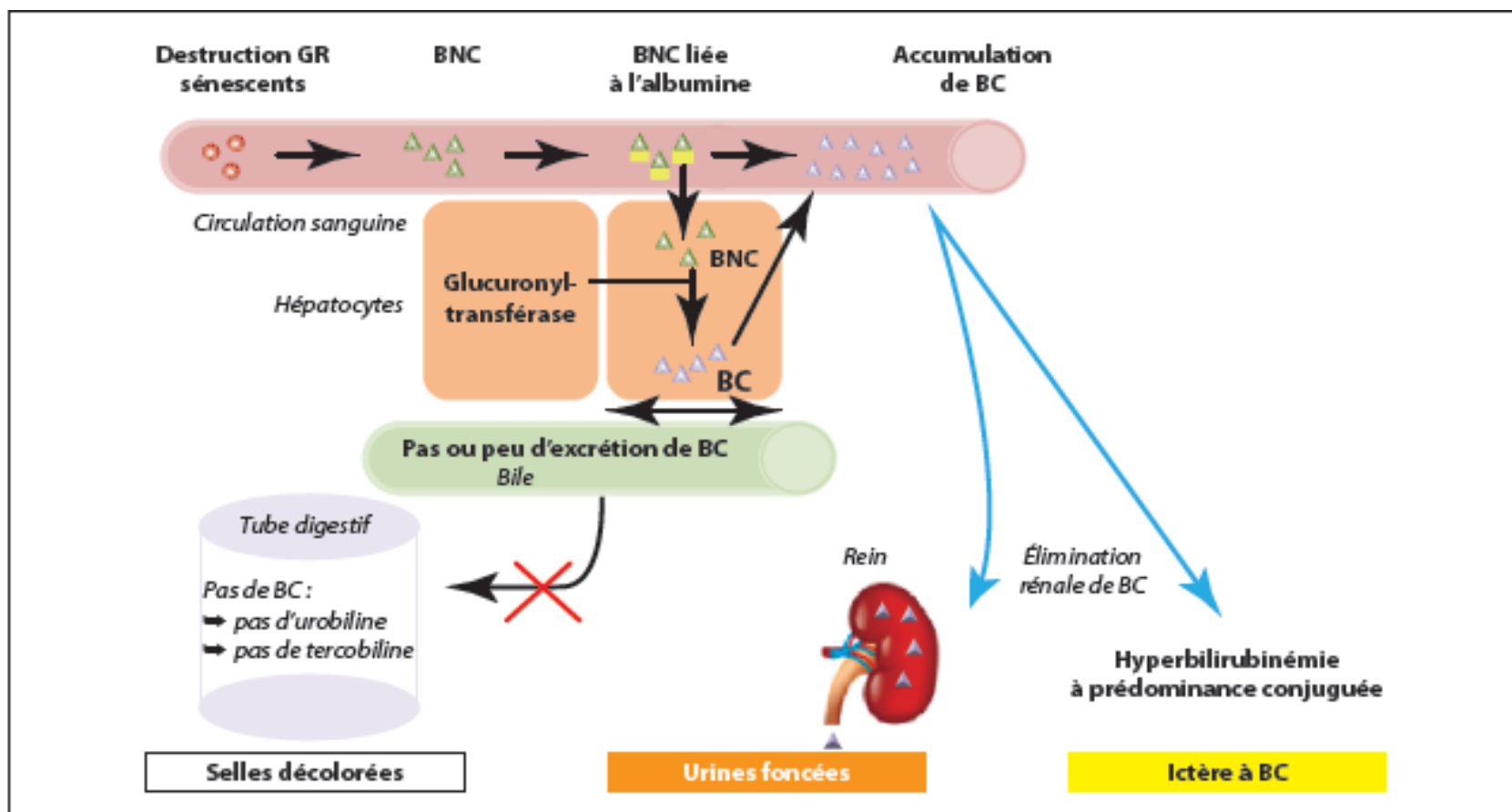


FIGURE 3 Mécanismes de l'ictère à bilirubine conjuguée par défaut de sécrétion hépatocytaire de bilirubine conjuguée.
 BNC : bilirubine non conjuguée ; BC : bilirubine conjuguée.

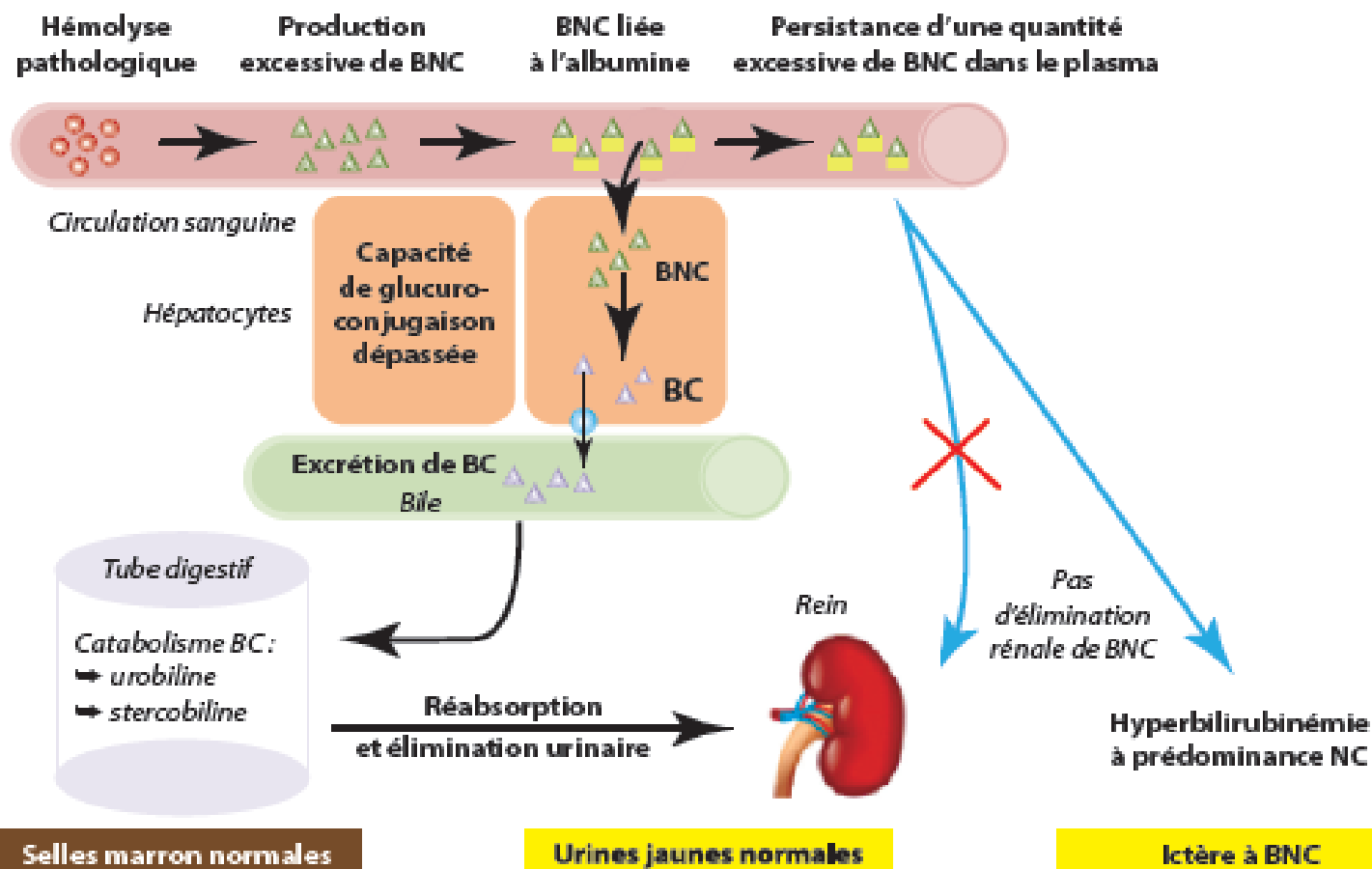


FIGURE 2 Mécanismes physiopathologiques de l'ictère à bilirubine non conjuguée par hémolyse. BNC : bilirubine non conjuguée ; BC : bilirubine conjuguée ; GT : glucuronyltransférase.

Démarche diagnostique

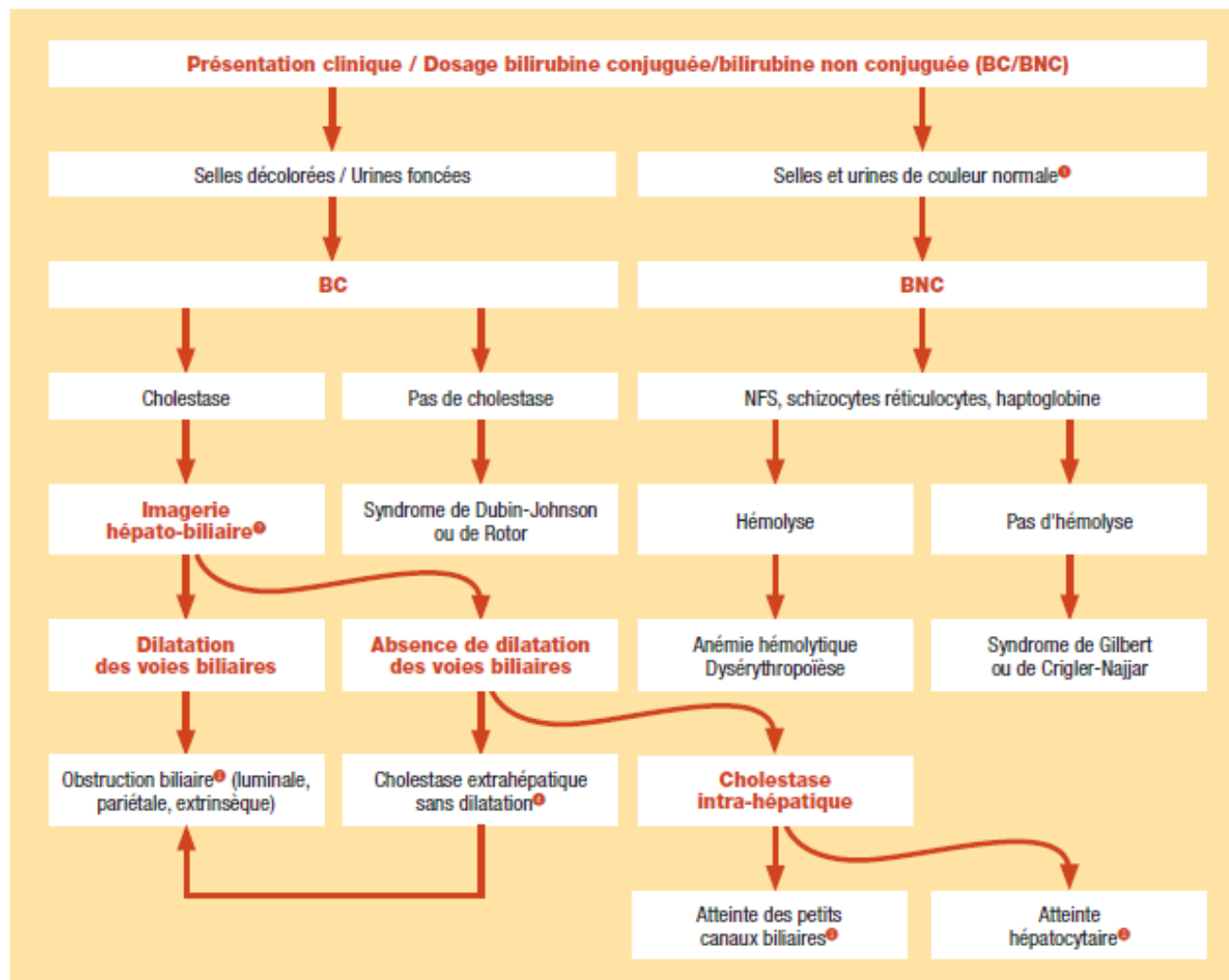


FIGURE 4 Conduite à tenir devant un ictère chez l'adulte.

- ① Sauf cas particulier de l'hémolyse intravasculaire avec hémoglobinurie donnant des urines rouge porto.
- ② L'échographie hépatique est l'examen de première intention, complétée selon orientation diagnostique par scanner/cholangio-IRM/EEH. La CPRE est pratiquée dans un but principalement thérapeutique.
- ③ Voir tableau 1 : listes des principales causes.
- ④ L'absence de dilatation des voies biliaires n'élimine pas formellement un obstacle (obstacle lithiasique récent, par exemple).

Examens complémentaires

- Biologie
- Echographie
- Ct scan abdominal
- Cholangio RMN ou écho endoscopie avec cholangiopancréatographie rétrograde
- Biopsie hépatique

Ictère à bilirubine conjuguée

- Voies biliaires dilatées?
 - Si oui : cholestase extrahépatique
 - Si non : cholestase intrahépatique
- Cytolyse ?

Principales causes d'ictère à bilirubine conjuguée

Ictère cholestatique par atteinte des gros canaux biliaires visibles à l'imagerie hépatobiliaire

Obstacle luminal

- calculs (voie biliaire principale, syndrome de Mirizzi)
- parasites (distomatose, ascaris)

Obstacle pariétal

- cholangiocarcinome (hile, voie biliaire principale)
- cancer de la vésicule (envahissement du pédicule hépatique)
- ampullome vatérien
- cholangite sclérosante primitive/cholangite à IgG4

Obstacle extrinsèque

- cancer de la tête du pancréas
- pancréatite chronique calcifiante (faux kyste, fibrose)
- pancréatite auto-immune
- adénopathies malignes (principalement cancers digestifs)
- adénopathies bénignes (tuberculose, sarcoidose)

Ictère cholestatique par atteinte des petits canaux biliaires visibles à l'examen microscopique du foie

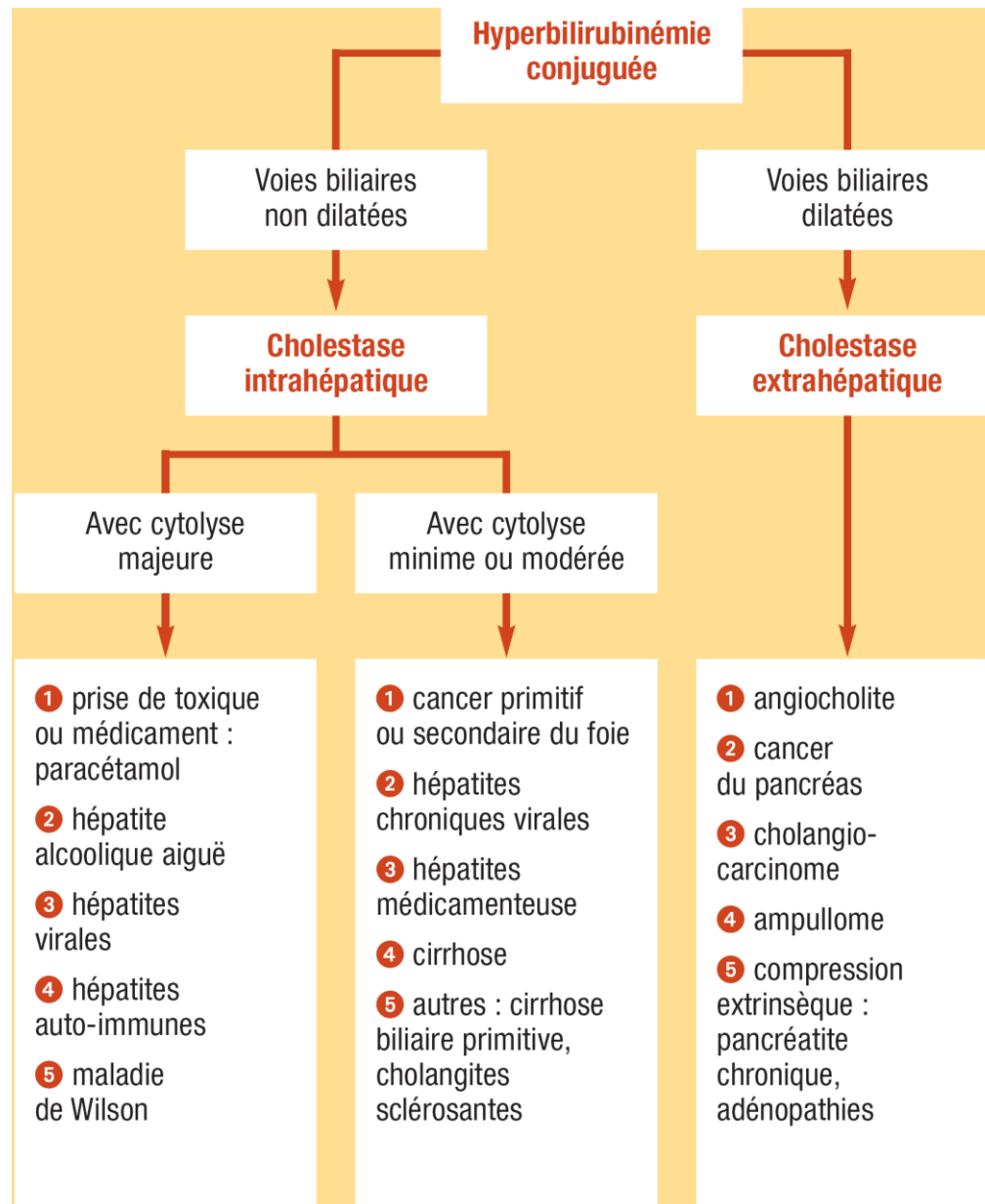
- Cholangite immuno-allergique
- Cholangite biliaire primitive
- Cholangite sclérosante primitive/cholangite à IgG4
- Amylose
- Sarcoidose

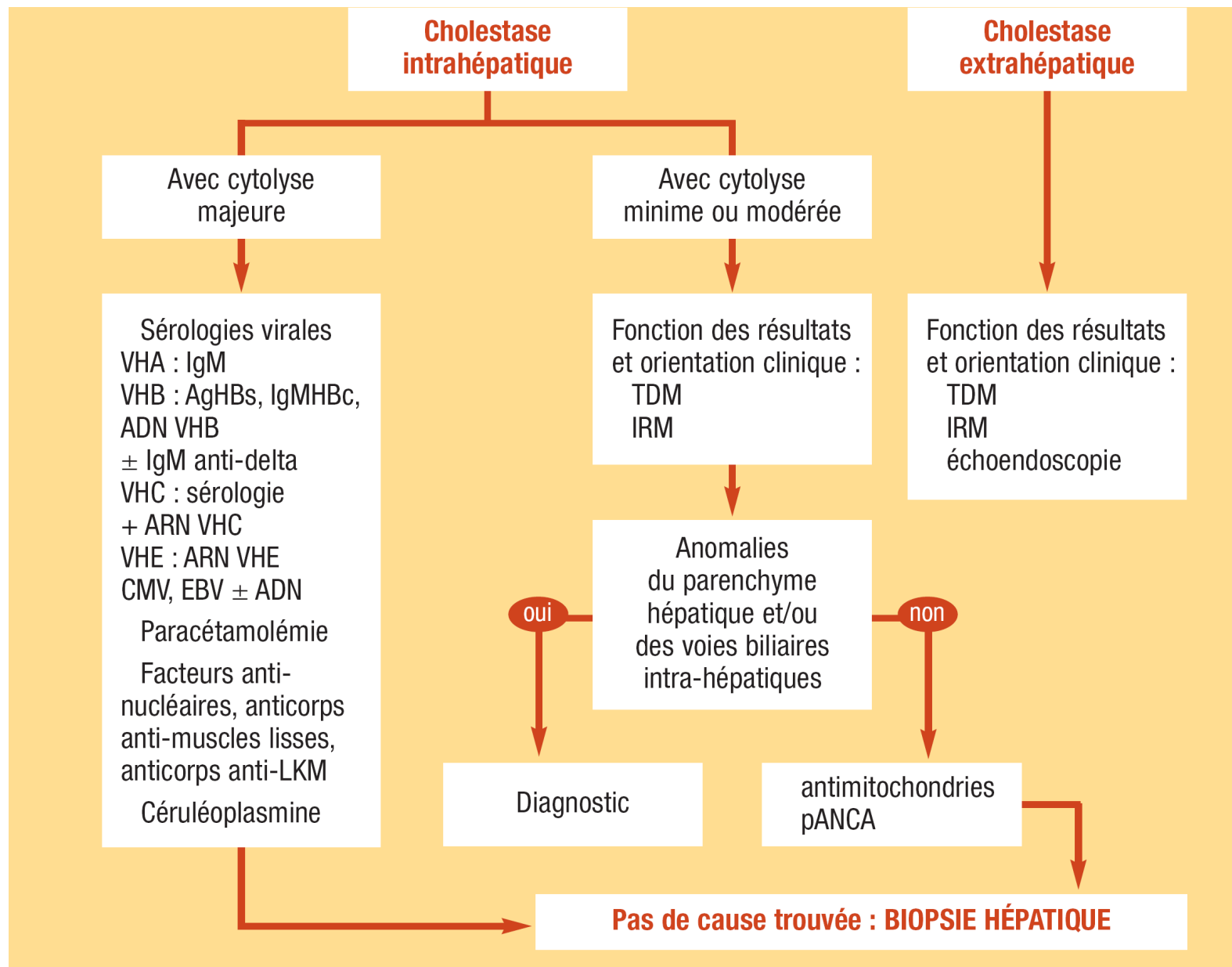
Ictère cholestatique par atteinte hépatocytaire

- Hépatite aiguë virale
- Hépatite aiguë auto-immune
- Hépatite alcoolique aiguë
- Hépatite médicamenteuse
- Maladie de Wilson
- Cirrhose évoluée quelle que soit sa cause
- Infections bactériennes sévères

Ictère à bilirubine conjuguée sans cholestase

- Syndrome de Dubin-Johnson
- Syndrome de Rotor





Diagnostics	Eléments cliniques ou de laboratoire suggérant le diagnostic
Cholangite sclérosante primaire	↑ phosphatase alcaline, ↑ bilirubine
Cirrhose biliaire primitive	Syndrome de Sjögren souvent associé, ↑ phosphatase alcaline, ↑ bilirubine, anticorps antimitochondries
Hépatite virale aiguë: A, B, C, D, E, CMV, EBV, HSV	- Anamnèse d'exposition, origine des patients - Sérologie, éventuellement virémie
Hépatite virale chronique: B et C	Sérologie, dosage de l'ARN par PCR (hépatite C)
Hépatite médicamenteuse, intoxication	- Anamnèse médicamenteuse ou toxique suspecte - Eventuelle réexposition
Hépatite alcoolique	Anamnèse d'abus d'alcool (consommation de > 1 équivalent par jour chez la femme, > 2 chez l'homme)
Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD: non alcoholic fatty liver disease), stéatohépatite non alcoolique (NASH: non alcoholic steatohepatitis)	- Absence d'anamnèse d'abus d'alcool - Syndrome métabolique
Hémochromatose	- Anamnèse familiale, endocrinopathie, mélanodermie, arthrites ↑ ferritine, parfois ↑ saturation de la transferrine - Mutation du gène HFE
Déficit en alpha-1-antitrypsine	- Symptomatologie pulmonaire ↓ alpha-1-antitrypsine, variante phénotypique
Maladie de Wilson	- Troubles neurologiques ou psychiatriques, anneaux de Kayser-Fleischer ↓ céruloplasmine sérique

Hépatite médicamenteuse

- Symptômes non spécifiques: inconstamment
 - Fatigue, nausées, douleurs abdominales, fièvre
 - Amaigrissement, anorexie
 - Ictère
 - Arthralgies, éruptions cutanées, éosinophilie, fièvre, atteinte d'autres organes
 - Parfois asymptomatiques, parfois fulminantes
 - Formes chroniques
- Biologie : non spécifique (cytolyse et/ou cholestase)
- Mécanisme:
 - Atteinte toxique directe (! Inducteur enzymatique éventuel)
 - Immuno-allergique
 - Auto-immun rarement

La responsabilité d'un médicament doit être envisagée à chaque fois que

- un médicament connu pour être hépatotoxique est pris par le patient
- un médicament nouvellement mis sur le marché est pris par le patient
- le début de la prise du médicament date de plus de 8 jours et de moins de 4 mois lorsque les manifestations hépatiques s'installent
- l'arrêt de la prise du médicament date de moins de 15 jours lorsque les manifestations hépatiques s'installent
- il s'agit de la reprise par inadvertance d'un médicament déjà pris et ayant été associé à des manifestations compatibles avec une hépatite dans le passé
- il s'y associe une éosinophilie, ou une éruption cutanée ;
- aucune des causes habituelles d'atteinte hépatique aiguë (virale, anoxique, vasculaire ou biliaire) n'est présente

Principales classes médicamenteuses concernées : HEPATOX

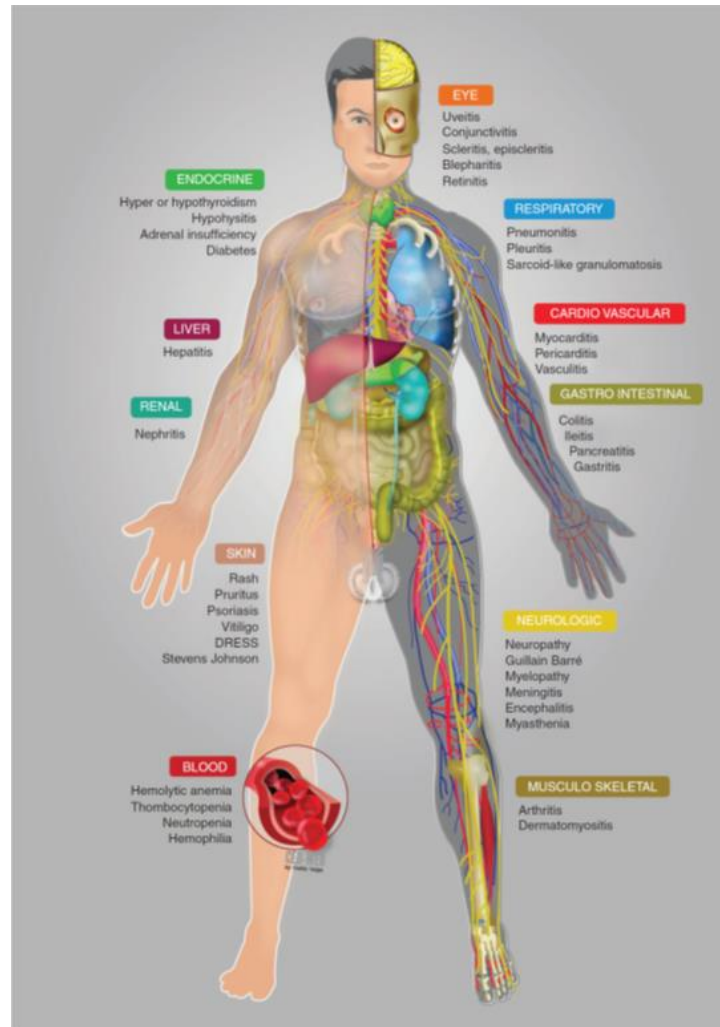
- Anticancéreux
- Cardiovasculaires
- Antibiotiques et antifongiques
- Antirétroviraux
- Hypoglycémiants
- Antalgiques
- Immunosuppresseurs
- Antiépileptiques (acide valproïque)
- Antidépresseurs
- Etc.

Hépatite auto immune

	Type 1	Type 2
• Epidémiologie • Age de prédilection • Prévalence	• Répartition F/H 3:1 • Touche tous les âges • 80%	• Répartition F/H 10:1 • Plus fréquent chez les enfants ou jeunes adultes • 20%
Auto-anticorps caractéristiques	• FAN (ou ANA) • Antimuscles lisses • Anti-actine • Anti-SLA/LP • p-ANCA atypiques	• Anti-LKM-1 • Anti-LC-1 • (Anti-SLA/LP)
Pronostic	• En général bon • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP ou anti-actine	• Résistance plus fréquente au traitement • Moins bon en cas d'anti-SLA/LP
NB: chez 10 à 15% des patients les anticorps sont absents. FAN: facteur antinucléaire; ANA: anticorps antinucléaires; LKM-1: liver-kidney microsomal; LC-1: liver cytosol; SLA/LP: soluble liver antigen/liver pancreas.		

Variables	Cutoff	Points
• FAN ou antimuscles lisses	$\geq 1:40$	1
• FAN ou antimuscles lisses	$\geq 1:80$	2
• ou LKM	$\geq 1:40$	
• ou SLA	Positif	
IgG	• > limite supérieure	1
	• > 1,1 x la norme supérieure	2
Histologie de la biopsie hépatique	• Compatible avec une HAI	1
	• Typique d'une HAI	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
≥ 6 : HAI probable ≥ 7 : HAI certaine Maximum: 8 points		
HAI: hépatite auto-immune; FAN: facteurs antinucléaires; LKM: liver-kidney microsomal; SLA: soluble liver antigen.		

Inhibiteurs des points de contrôle



Organe	Étiologies des toxicités	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PD-L1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-CTLA4 et antiPD-1/L-1
	Pneumopathie interstitielle diffuse	De 1% à 5%	Peu décrit	6,6%
	Exanthème maculo-papuleux Exacerbation de psoriasis Réactions lichenoïdes Vitiligo Atteinte muqueuse buccale	De 37,4 à 41,9%	De 43,7 à 58,7%,	Jusqu'à 71,3%
	Hypophysite Dysthyroïdie Diabète type 1 Insuffisance surrénalienne	Hypophysite : <1% Dysthyroïdies: 6-18%	Hypophysite : 1-17% Dysthyroïdies : 6%	Hypophysite : 8% Dysthyroïdies : 22%
	Diarrhées Entérocolites	15%	30%	35 à 40%
	Hépatite auto-immune	5 à 10 %	<4%	10 à 20%
	Myocardite	0,09%	Plusieurs cas rapportés	0,027%
	Arthralgies Polyarthrite	5%	5 à 10%	Jusqu'à 10%
	Néphrite interstitielle Néphrite granulomateuse	1%	1%	Jusqu'à 6%

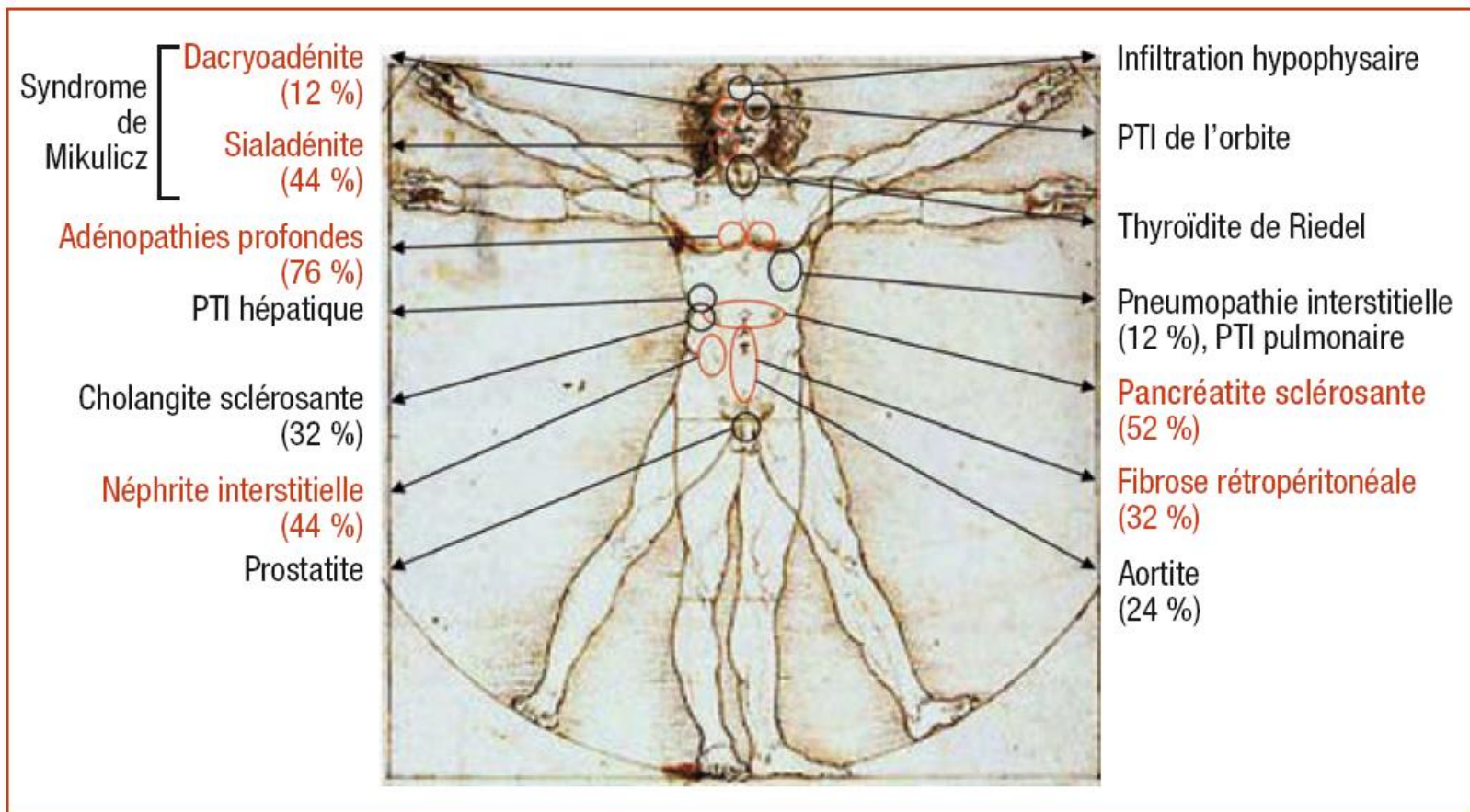


FIGURE 1 Principales atteintes d'organes au cours de la maladie associée aux IgG4.

Pour les atteintes les plus fréquentes, la prévalence observée dans la cohorte française a été précisée (réf. 6). IgG4 : immunoglobulines G de type 4 ; PTI : pseudotumeur inflammatoire.

PRINCIPALES ATTEINTES D'ORGANES AU COURS DE LA MALADIE ASSOCIÉE AUX IgG4 et principaux diagnostics différentiels à évoquer par atteinte d'organe

Atteintes d'organes	Références	Diagnostics différentiels
Pancréatite auto-immune de type 1 (pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire)	13	Adénocarcinome Autres tumeurs pancréatiques
Cholangite sclérosante associée aux IgG4	14	Cholangite sclérosante primitive Cholangiocarcinome
Sialadénite associée aux IgG4	9	Syndrome de Gougerot-Sjögren Sarcoidose Lymphomes Carcinome salivaire Maladie de Wegener
Néphrite interstitielle associée aux IgG4	16	Syndrome de Gougerot-Sjögren Sarcoidose Lymphome avec atteinte rénale Néphrites interstitielles médicamenteuses Néphrites interstitielles infectieuses
Adénopathies associées aux IgG4	18	Syndromes lymphoprolifératifs Sarcoidose Maladie de Castleman
Fibrose rétropéritonéale	19	Fibroses rétropéritonéales néoplasiques Fibroses rétropéritonéales postradiques Fibroses rétropéritonéales infectieuses Fibroses rétropéritonéales médicamenteuses
Aortite associée aux IgG4	20	Maladie de Horton Maladie de Takayasu Maladie d'Erdheim-Chester Aortites infectieuses Aortite athéromateuse

Ces différentes atteintes d'organes peuvent être présentes de façon isolée, être associées au diagnostic, ou apparaître successivement au cours de l'évolution. Leur association chez un même patient est un élément d'orientation important pour le diagnostic de maladie associée aux IgG4.

Le syndrome d'obstruction sinusoïdale

Tableau 2 Critères diagnostiques d'un syndrome d'obstruction sinusoïdale postgreffe de moelle.

Critères de Seattle modifiés [10]	Critères de Baltimore [11]
Apparition de 2/3 des critères suivants dans les 20 jours postgreffe : Hyperbilirubinémie $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ Hépatomégalie ou hépatalgies $\uparrow$ poids inexpliquée ($>2\%$) en rapport avec une rétention hydrosodée	Hyperbilirubinémie $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ avant le 21 jour postgreffe et 2/3 des critères suivants : Hépatomégalie tendue $\uparrow$ poids $\geq 5\%$ Ascites

Tableau 3 Facteurs favorisant potentiels de la survenue d'un syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle.

Maladie du foie préexistante (hépatite C, alcool...)
Exposition préalable à des traitements myélosuppresseurs
Antécédents de syndrome d'obstruction sinusoidale
Dose d'irradiation corps-entier
Utilisation d'un traitement contenant du cyclophosphamide
Utilisation d'un traitement contenant du busulfan (associé
au cyclophosphamide, dose non adaptée à la
concentration plasmatique, utilisation orale)
Greffe de moelle tardive dans l'évolution de l'hémopathie
Transfusion de plaquettes contenant du plasma ABO
incompatible
Porteurs de la mutation C282Y

la méthode diagnostique de référence reste la biopsie hépatique réalisée le plus souvent par voie transjugulaire, étant donné les troubles de la coagulation associés [12]. Le cathétérisme des veines hépatiques permet de plus, la mesure du gradient de pression hépatique qui est la différence entre la pression hépatique bloquée (ou occluse) et la pression hépatique libre. Un gradient normal est ≤ 4 mmHg. Un gradient >10 mmHg a une bonne spécificité dans ce contexte

Tableau 6 Approches thérapeutiques du syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle.

Traitements à visée préventive

Héparine

Acide ursodésoxycholique
Précurseurs du glutathion
(N-acétyl-cystéine, L-glutamine)
Défibrotide
Antithrombine III

Traitements à visée curative

Activateur du plasminogène tissulaire
Antithrombine III
Défibrotide
Corticostéroïdes
TIPS
Transplantation hépatique

TIPS : *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*.

Tableau 4 Critères de gravité du syndrome d'obstruction sinusoidale après greffe de moelle [10].

Formes	Mineure	Modérée	Sévère
Critères	Pas de traitement	Traitements spécifiques (antalgiques, diurétiques. . .)	Durée >100 jours décès
Mortalité à 100 j	3 %	20 %	98 %

Ictère à bilirubine non conjuguée

TABLEAU 2			Causes d'ictère à bilirubine non conjuguée
	Ictère hémolytique	Ictère non hémolytique	
Adulte	■ anémies hémolytiques corpusculaire et extracorpulaire ■ hémolyse intramédullaire (dysérythropoïèse)	■ syndrome de Gilbert	
Nouveau-né	■ hémolyse par incompatibilité materno-fœtale rhésus ou ABO ■ hémolyse constitutionnelle (déficit G6PD, sphérocytose héréditaire)	■ ictère physiologique ■ ictère au lait de mère ■ syndrome de Crigler-Najjar	

Anémies hémolytiques

TABEAU 1 Classification des anémies hémolytiques			
	Anomalies intracellulaires	Anomalies de la membrane	Facteurs extrinsèques
Intracorporelles	■ Déficits enzymatiques^(c) (ex. : déficit G6DP) ■ Hémoglobinopathies^(c) (ex. : thalassémie)	■ Sphérocytose héréditaire^(c) ■ Hémoglobinurie paroxystique nocturne^(a)	■ Hypersplénisme^(a) ■ Immunologiques^(a) (ex : test Coombs direct positif) ■ Fragmentation mécanique^(a) (prothèse cardiaque) ■ Infections, toxiques^(a)...
Extracorporelles		■ Acanthocytose^(a) (ex. : cirrhose)	
(c) : congénitales ; (a) : acquises.			

TABEAU I. — PRINCIPALES FORMES ÉTIOLOGIQUES DES MAT

I. Formes associées

1. MAT et infection à vérotoxines
2. MAT et infection virale (VIH)
3. MAT et affection maligne
 - cancer métastatique
 - drogues anticancéreuses
4. MAT et transplantation
 - transplantation rénale
 - immunosuppresseurs
5. MAT et irradiation
6. MAT associées au lupus érythémateux disséminé et au syndrome primaire des anticorps antiphospholipides
7. MAT associées à la grossesse et au post-partum
8. MAT et hypertension artérielle maligne et sclérodermie
9. MAT associées à la maladie de Castleman et au syndrome POEMS

II. Formes idiopathiques

III. Formes héréditaires et familiales

Le syndrome de Gilbert

Le syndrome de Gilbert est une cause bénigne d'ictère à bilirubine non conjuguée lié à un déficit partiel en **glucuronyl-transférase**. Ce déficit est secondaire à des mutations du promoteur du gène de l'enzyme. Les mutations sont non pathogènes et correspondent à un polymorphisme génétique. Le syndrome de Gilbert n'est pas une maladie. La transmission est **autosomique récessive**. Chez les sujets atteints, l'activité enzymatique représente 20-35 % de la normale. Il est admis que l'expression clinique du déficit nécessite la coexistence d'autres anomalies mineures telles qu'un déficit de captation hépatocytaire de la bilirubine, une dysérythropoïèse ou une hémolyse a minima. Cela expliquerait pourquoi seulement 40 % des individus homozygotes ont une expression clinique.

Finalement, la fréquence du syndrome de Gilbert dans la population générale caucasienne se situe entre **5 et 10 %**.

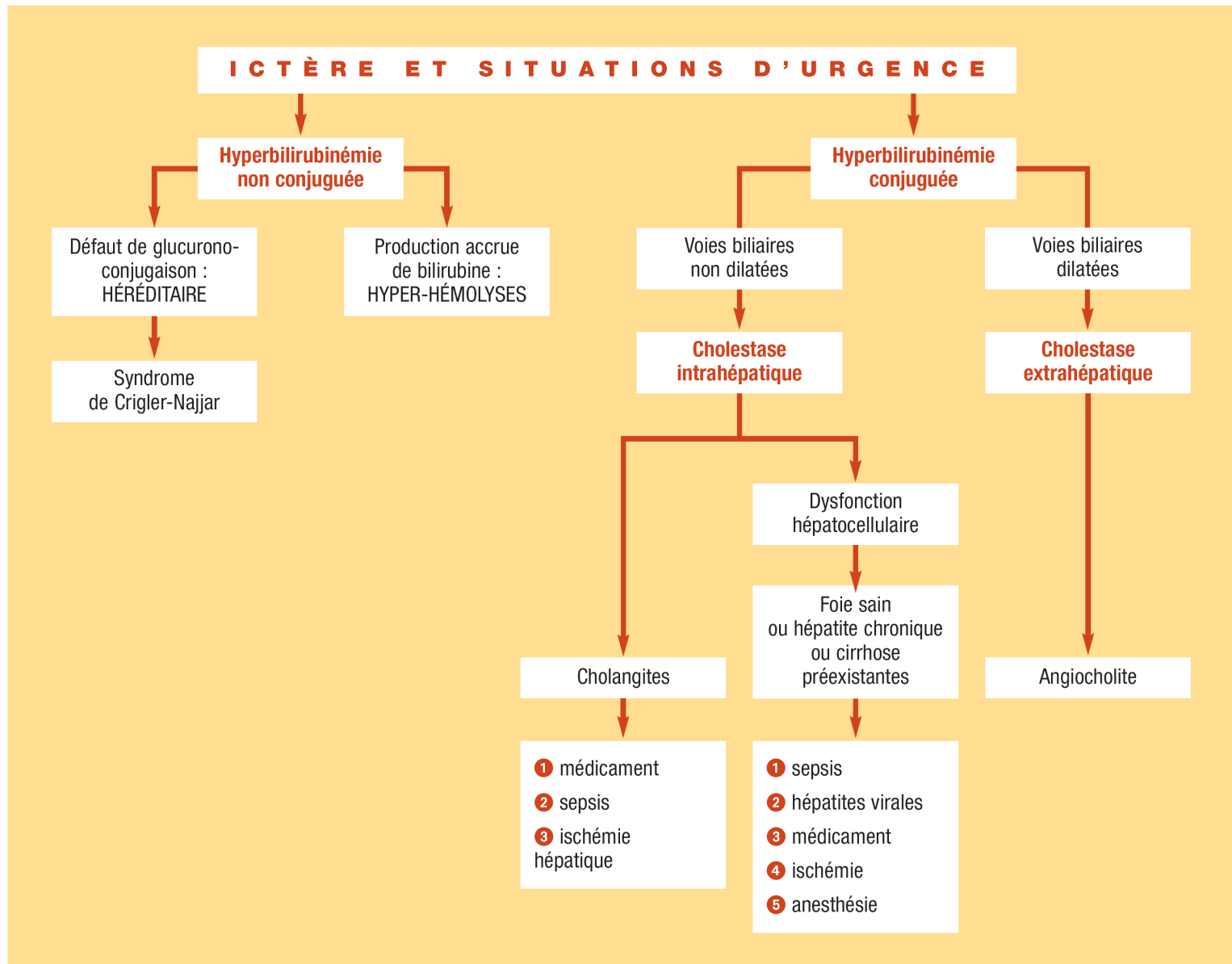
L'expression clinique est un ictère fluctuant et d'intensité minime sans aucune autre anomalie. Les selles sont normalement colorées et les urines ne sont pas foncées. Il n'y a pas de splénomégalie. En fait, le diagnostic est souvent fait de façon incidente à l'occasion d'un bilan biologique de routine mettant en évidence une minime hyperbilirubinémie non conjuguée, sans autre anomalie des tests hépatiques. La numération formule, la réticulocytose et l'haptoglobine sont dans les limites de la normale. L'hyperbilirubinémie non conjuguée ne dépasse pas 80 μ moles/L. Toute élévation au-dessus de ce seuil doit faire évoquer un autre diagnostic.

La recherche de la mutation du promoteur du gène est inutile en pratique clinique.

L'hyperbilirubinémie du syndrome de Gilbert peut être révélée ou **accentuée par le jeûne ou des infections intercurrentes**. Elle est diminuée voire corrigée par la prise de phénobarbital, qui est un inducteur enzymatique de la glucuro-conjugaison. Néanmoins, compte tenu des effets indésirables de ce médicament et du caractère totalement bénin du syndrome de Gilbert, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé. Le pronostic est excellent. La glucuro-conjugaison intervient dans l'élimination des métabolites toxiques de certains médicaments. C'est le cas de l'irinotécan, inhibiteur de l'ADN topoisomérase de type 1, qui est une chimiothérapie fréquemment

utilisée. **Un des métabolites actifs de l'irinotécan, le SN-38**, doit être glucuro-conjugué pour être éliminé. Un déficit même partiel de la glucuro-conjugaison de l'irinotécan ralentit l'élimination du métabolite et augmente de ce fait la toxicité de la chimiothérapie. Plusieurs allèles du promoteur de l'enzyme ont été identifiés comme étant responsables d'une aggravation de la toxicité de l'irinotécan. En France, un génotypage systématique avant mise en route du traitement n'est pas recommandé actuellement. En revanche, une réduction de dose est recommandée en cas d'hyperbilirubinémie entre 1,5 et 3 fois la normale avec une surveillance hématologique plus étroite et l'administration du médicament est contre-indiquée au-delà de 3 fois la normale.

L'ictère aux urgences



Altération des tests hépatiques chez un patient asymptomatique

1. Confirmer

- Un bilan sera envisagé si la persistance de l'altération des tests hépatiques (élévation des transaminases) est confirmée à 3 mois.

2. Si confirmé : bilan

1. anamnèse et examen physique (insister sur les médicaments pris par le patient)

2. recherche d'une maladie hépatique :

- échographie hépatique et, en cas de doute, CT scan ou RMN
- exclure trouble de la synthèse et de l'excrétion hépatique : PTT, albumine, bilirubine
- tests spécifiques :
 - hépatite chronique B et C : sérologie virale
 - hémochromatose: fer sérique, ferritine, saturation
 - maladies auto-immunes : facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-mitochondries, anticorps anti-muscles lisses, dosage des immunoglobulines ...
 - déficit en alpha 1 anti-trypsine
 - maladie de Wilson : céruloplasmine, dosage du cuivre sérique

3. exclure des causes non-hépatiques à l'élévation des transaminases :

- maladie thyroïdienne : dosage de la TSH
- maladie coeliaque : recherche des anticorps contre l'endomysium
- pathologie musculaire : dosage des CPK

Principale pathologie hépatique en cause

- de loin le plus fréquent est la stéatose hépatique non alcoolique (associée à l'obésité et autres facteurs du syndrome dit métabolique) avec risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et hépatocarcinome